

06/22/99

jc652 U.S. PTO

A

Please type plus sign (+) inside this box → ☐

Approved for use through 09/30/2000. OMB 0651-0032
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL <small>(Only for new nonprovisional applications under 37 C.F.R. § 1.53(b))</small>	Attorney Docket No.	1/1090
	First Inventor or Application Identifier	Frieder Marz
	Title	Stabile Xylometazolin- und Oxymetazolinlösung
	Express Mail Label No.	EL 453625931 US

APPLICATION ELEMENTS <small>See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents.</small>	ADDRESS TO: Assistant Commissioner for Patents Box Patent Application Washington, DC 20231	
1. <input checked="" type="checkbox"/> *Fee Transmittal Form (e.g., PTO/SB/17) <small>(Submit an original and a duplicate for fee processing)</small>	5. <input type="checkbox"/> Microfiche Computer Program (Appendix)	
2. <input checked="" type="checkbox"/> Specification [Total Pages 13] <small>(preferred arrangement set forth below)</small> - Descriptive title of the invention - Cross references to related applications - Statement regarding Federal sponsored R&D - Reference to microfiche appendix - Background of the invention - Brief summary of the invention - Brief description of the drawings (if filed) - Detailed description - Claim(s) - Abstract of the disclosure	6. Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission <small>(if applicable, all necessary)</small> a. <input type="checkbox"/> Computer Readable Copy b. <input type="checkbox"/> Paper Copy (identical to computer copy) c. <input type="checkbox"/> Statement verifying identity of above copies	
3. <input type="checkbox"/> Drawing(s) (35 U.S.C. 113) [Total Sheets]	ACCOMPANYING APPLICATION PARTS 7. <input type="checkbox"/> Assignment Papers (coversheet & document(s)) 8. <input type="checkbox"/> 37 C.F.R. § 3.73(b) Statement <input type="checkbox"/> Power of Attorney <small>(when there is an assignee)</small> 9. <input type="checkbox"/> English Translation Document <small>(if applicable)</small> 10. <input type="checkbox"/> Information Disclosure Statement (IDS)/PTO-1449 <input type="checkbox"/> Copies of IDS Citations 11. <input type="checkbox"/> Preliminary Amendment 12. <input checked="" type="checkbox"/> Return Receipt Postcard (MPEP 503) <small>(Should be specifically itemized)</small> 13. <input type="checkbox"/> *Small Entity Statement(s) <input type="checkbox"/> Statement filed in prior application, Status still proper and desired <small>(PTO/SB/09-12)</small> 14. <input type="checkbox"/> Certified Copy of Priority Document(s) <small>(if foreign priority is claimed)</small> 15. <input type="checkbox"/> Other:	
4. Oath or Declaration [Total Pages] a. <input type="checkbox"/> Newly executed (original or copy) b. <input type="checkbox"/> Copy from a prior application (37 C.F.R. § 1.63(d)) <small>(for continuation/divisional with Box 16 completed)</small> i. <input type="checkbox"/> DELETION OF INVENTOR(S) <small>Signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application, see 37 C.F.R. §§ 1.63(d)(2) and 1.33(b).</small>		
NOTE FOR ITEMS 1 & 13: IN ORDER TO BE ENTITLED TO PAY SMALL ENTITY FEES, A SMALL ENTITY STATEMENT IS REQUIRED (37 C.F.R. § 1.27), EXCEPT IF ONE FILED IN A PRIOR APPLICATION IS RELIED UPON (37 C.F.R. § 1.28).		
16. If a CONTINUING APPLICATION, check appropriate box, and supply the requisite information below and in a preliminary amendment. <input type="checkbox"/> Continuation <input type="checkbox"/> Divisional <input type="checkbox"/> Continuation-in-part (CIP) of prior application No. _____ Prior application information: Examiner _____ Group / Art Unit: _____ For CONTINUATION or DIVISIONAL APPS only: The entire disclosure of the prior application, from which an oath or declaration is supplied under Box 4b, is considered a part of the disclosure of the accompanying continuation or divisional application and is hereby incorporated by reference. The incorporation can only be relied upon when a portion has been inadvertently omitted from the submitted application parts.		
17. CORRESPONDENCE ADDRESS <input type="checkbox"/> Customer Number or Bar Code Label _____ or <input type="checkbox"/> Correspondence address below <small>(Insert Customer No. or Attach bar code label here)</small>		

Name	Dr. Robert Raymond				
	Boehringer Ingelheim Corporation				
Address	900 Ridgebury Road				
	PO Box 368				
City	Ridgefield	State	CT	Zip Code	06877
Country		Telephone		Fax	

Name (Print/Type)	Mary-Ellen M. Dexlin	Registration No. (Attorney/Agent)	27,928
Signature		Date	Jun 23, 1999

Burden Hour Statement. This form is estimated to take 0.2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. **DONOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO:** Assistant Commissioner for Patents, Box Patent Application, Washington, DC 20231.

Stabile Xylometazolin- und Oxymetazolinlösung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine biologisch und chemisch stabile Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinlösung mit Glycerol und/oder Sorbitol als Adjuvans.

5

Hintergrund der Erfindung

Xylometazolin [2- (4-tert. Butyl-2,6-dimethylbenzyl)-4,5-dihydro-1-*H*-imidazol] ist, wie Oxymetazolin [6-tert-Butyl-3-(4,5-dihydro-1-*H*-imidzol-2-ylmethyl)-2,4-dimethylphenol], ein Vasokonstriktor aus der Klasse der Imidazol-Wirkstoffe. Beide können als Rhinologikum verwendet werden. Bei Verwendung als Rhinologikum werden diese Substanzen in Form einer wässrigen Lösung mit Hilfe einer Nasenspray-Pumpe appliziert. Da bekannt ist, daß die freien Basen Xylometazolin und Oxymetazolin für pharmazeutische Zwecke in wässriger Lösung nur wenig hydrolysestabil sind, wird der Wirkstoff in der Regel nur in Form eines Salzes, insbesondere des Hydrochlorids eingesetzt.

15

Sprayfähige Rhinologika mit Xylometazolin bzw. Oxymetazolin, in denen der Wirkstoff nicht als Hydrochlorid vorliegt, offenbart die WO 88/00473. Gemäß dieser Patentschrift kann Xylometazolin als freie Base wasserfrei zusammen mit einem ätherischen Öl in einem Triglycerid ohne weiteren Stabilisator formuliert werden.

20

Rhinologischen Lösungen mit Xylometazolin- und Oxymetazolinhydrochlorid werden Konservierungsmittel beigemischt. Diese verhindern eine Kontamination mit Bakterien und anderen Mikroorganismen während der Lagerung und Benutzung der Lösung. Konservierungsmittel sind insbesondere dann notwendig, wenn diese Formulierungen weitere Bestandteile enthalten, die ein Wachstum von Mikroorganismen fördern. Solche Bestandteile können beispielsweise Puffer auf Basis von Zitronensäure, Milchsäure, Propionsäure usw., Adjuvantien oder andere Verbindungen sein. Bei den Adjuvantien, die in Formulierungen mit Xylometazolin bzw. Oxymetazolin eingesetzt werden, handelt es sich in der Regel um Polyvinylpyrrolidon, Polysorbate, verschiedene Cellulosederivate und/oder Polyalkohole, wie Glycerol und Sorbitol. Besonders von wässrigen Lösungen mit niedrig dosiertem Sorbitol und/oder Glycerol ist bekannt, daß sie einen sehr guten Nährboden für Mikroorganismen bilden [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 217-218]. Daher müssen insbesondere pharmazeutischen Lösungen, die Glycerol oder Sorbitol enthalten, Konservierungsstoffe zugesetzt werden [M. Barr, L.F. Tice,

30

- Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 46 (4), 1957, 221-222*]. Zu den von den Autoren untersuchten Konservierungsmittel gehören Natriumbenzoat, Benzoessäure, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben, Cetylpyridiniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Natriumdehydroacetat, Saligenin,
- 5 Sorbinsäure, Benzalkoniumchlorid u.a..

- In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist, daß in der Literatur für wäßrige Lösungen mit einem hohen Anteil an Glycerol und Sorbitol ein Umschlagen des das Wachstum von Mikroorganismen begünstigenden Effekts in das Gegenteil diskutiert wird [*H.P.Fiedler,*
- 10 *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Verlag, 4. Auflage, S. 1424*]. Nach M. Barr und L.F. Tice tritt dieser inhibitive Effekt von höher konzentrierten Glycerol- bzw. Sorbitol-Lösungen u.a. in Abhängigkeit des pH-Werts der Lösung und der biologischen Spezies auf. So beobachten die Autoren, daß der inhibitive Effekt von Glycerol für die empfindlichste Spezies *Pseudomonas aeruginosa* bei einem pH-
- 15 Wert von 7,4 erst ab 30 Gew.% auftritt [*M. Barr, L.F. Tice, Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 46 (4), 1957, 217-218*], bei einem mit HCl und NaOH eingestelltem pH-Wert von 5,6 ab 25 Gew.% [*M. Barr, L.F. Tice, Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 46 (4), 1957, 219-221*]. Für Sorbitol sind die Werte im Neutralen identisch, unter den sauren Bedingungen dagegen
- 20 werden 40 Gew.% benötigt, um den inhibativen Effekt auf *P. aeruginosa* auszulösen. [*M. Barr, L.F. Tice, Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 46 (4), 1957, 221-222*]. Diese Beobachtungen für Glycerol werden von anderen Autoren in ähnlicher Weise unterstützt [*E. Mariani, C.J. Libbey, W. Litsky, Development in industrial Microbiology 14 1973, 356-360*]. In rhinologischen Lösungen liegt die Menge an Sorbitol
- 25 bzw. Glycerol stets unterhalb dieser antimikrobiell wirksamen Menge, also in dem Bereich, der das Wachstum von Mikroorganismen fördern kann.

- Konservierungsmittel haben jedoch verschiedene Nachteile, insbesondere in Rhinologika. Sie können nicht nur die Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut, die Phagozytose,
- 30 Chemotaxis und das mukoziliäre Transportsystem schädigen, sondern auch Zellschädigungen, allergische Reaktionen und sonstige Reizungen verursachen. Auf der anderen Seite muß bei Formulierungen, bei denen Konservierungsmittel weggelassen werden, mit erheblicher mikrobiologischer Kontamination während der Lagerung oder Benutzung gerechnet werden,

insbesondere wenn die Formulierung weitere Bestandteile enthält, die das Wachstum von Mikroorganismen fördern.

Beschreibung der Erfindung

- 5 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine isotonische Lösungsformulierung mit einem Imidazol-Wirkstoff zu schaffen, die die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile überwindet.

- Es ist auch eine Aufgabe der Erfindung, eine isotonische Lösungen mit einem Imidazol-Wirkstoff als Rhinologikum zu formulieren, die nur einen minimalen Anteil an weiteren
10 Zusatzstoffen enthält, um eine Reizung der Nasenschleimhaut maximal zu reduzieren.

- Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Rhinologikum mit einem Imidazol-Wirkstoff und einem Polyalkohol als Adjuvans zu formulieren, wobei die
15 resultierende Lösung keine oder nahezu keine weiteren Substanzen enthält, die das Wachstum von Mikroorganismen fördert.

- An dieser Stelle sei angemerkt, daß im Kontext mit dieser Erfindung nicht zwischen „bakteriostatisch und bakterizid“ u.ä. unterschieden wird. Statt dessen werden diese Effekte
20 unter Begriffen wie „keinen geeigneten Nährboden für Mikroorganismen“, „ein das Wachstum von Mikroorganismen negativ beeinflussende Effekt“ oder „antibakterielle Wirkung/Effekt“, „keine Anfälligkeit gegenüber mikrobieller Kontamination“ etc. ohne nähere Differenzierung subsumiert.

- 25 Überraschend wurde nun gefunden, daß mit anorganischen Puffern neutrale bis schwach sauer gepufferte isotonische Lösungen mit einem oder beiden der beiden Imidazol-Wirkstoffe Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinhydrochlorid, die Sorbitol und/oder Glycerol mit einem Anteil von weniger als 10 Gew.% enthalten, keinen geeigneten Nährboden für Mikroorganismen bilden, sondern das Wachstum von Mikroorganismen sogar negativ
30 beeinflussen.

Die vorliegende Erfindung löst die ihr gestellte Aufgabe dadurch, daß eine stabile Lösungsformulierung mit Xylometazolin und/oder Oxymetazolin als Wirkstoff geschaffen wird, die den Wirkstoff, ein für die nasale Applikation pharmazeutisch akzeptables

Lösungsmittel wie Wasser, ein Adjuvans aus der Gruppe Sorbitol und/oder Glycerol und einen anorganischen pH-Puffer enthält.

Die Formulierung ist isotonisch eingestellt.

5

Ein Vorteil der erfindungsgemäße Formulierung besteht darin, daß auf die Verwendung von herkömmlichen Konservierungsstoffen, wie beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidin Gluconat, Benzylalkohol, Dinatriumethyldiamintetraacetat oder Thimerisol verzichtet werden kann.

10

Dabei ist entscheidend, daß die Formulierung dennoch derart ist, daß sie keine Kontamination mit Mikroorganismen fördert, die zu einer Anhäufung von Mikroorganismen der Formulierung während der Lagerzeit oder Applikationszeit über ein pharmazeutisch vertretbares Maß führt.

15

Dadurch, daß in der Formulierung auf die besagten Konservierungsmittel verzichtet werden kann, werden die aus dem Stand der Technik mit der Verwendung von Konservierungsmittel in rhinologischen Formulierungen bekannten Schwierigkeiten überwunden.

20

Isotonische Lösungen mit Xylometazolin und/oder Oxymetazolin als Wirkstoff, Sorbitol und/oder Glycerol, den zum Einstellen der Isotonie notwendigen Substanzen und einem anorganischen Puffer, die ansonsten keinen weiteren Zusatzstoffe beinhalten und dennoch gegen Kontamination durch Mikroorganismen in einem pharmazeutisch nicht mehr vertretbaren Maß gefeit sind; sind nicht bekannt.

25

Die Konzentration des Xylometazolin und/oder Oxymetazolin, bzw. deren Hydrochloride, liegt für jeden dieser Wirkstoffe in dem für ihn eigenen für die nasale Applikation geeigneten Bereich, bevorzugt in einer Konzentration zwischen 0,01 und 1,0 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 0,01 und 0,5 Gew.% und ganz besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 0,1 Gew.%,

30

Als Lösungsmittel können alle für die nasale Applikation pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel, wie Wasser oder ein Ethanol-Wasser-Gemisch eingesetzt werden. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser.

Als Adjuvans kann Sorbitol, Glycerol oder ein Gemisch aus beidem eingesetzt werden. Bevorzugt wird entweder Sorbitol oder Glycerol verwendet. Die Aufgabe dieses Adjuvans liegt zum einen darin, die Löslichkeit des Wirkstoff in dem Lösungsmittel zu verbessern und
5 zum anderen darin, als Feuchthaltemittel ein Austrocknen der Nasenschleimhaut zu vermeiden.

In einer Ausführungsform der Erfindung beträgt der Anteil des Adjuvans 1 bis 10 Gew.%, bevorzugt 2 bis 6 Gew.%. Für Sorbitol beträgt der Anteil besonders bevorzugt 3,5 – 4,5
10 Gew.%, ganz besonderes bevorzugt 4,0 Gew.%, für Glycerol beträgt der Anteil bevorzugt 2,0 bis 2,8 Gew.%, ganz besonders bevorzugt 2,4 Gew.%.

In einer weiteren solchen Formulierung wird ein Puffersystem zum Einstellen eines pH-Werts von 4,0 bis 7,5 eingesetzt. Bevorzugt wird der pH-Wert auf 5,0-6,8, besonders bevorzugt auf
15 5,5-6,8, ganz besonders bevorzugt auf 5,8 bis 6,0 eingestellt. Dafür werden pharmazeutisch akzeptable anorganische Puffer eingesetzt. Bevorzugt sind Puffer auf Basis von anorganischen Alkali-Phosphaten und Alkaliboraten, bevorzugt die entsprechenden Natrium- und/oder Kalium-Salze. Ganz besonders bevorzugt sind Puffer auf Basis von Mononatriumdihydrogen-Dinatriummonohydrogen-Phosphat und/oder die analogen Kalium-
20 Salze. Gegebenenfalls kann der pH-Wert durch weitere Zugabe von Salzsäure und/oder Natronlauge korrigiert werden.

Überraschenderweise wurde auch gefunden, daß der das Wachstum von Mikroorganismen negativ beeinflussende Effekt verstärkt wird, wenn die Formulierung mit Hilfe einer Spray-
25 oder Inhalationsvorrichtung appliziert wird, die zwischen Wirkstoffreservoir und Sprühkopf Bestandteile aus oligodynamisch wirksamen Metallen, wie beispielsweise Silber aufweist. Eine solche Sprayvorrichtung ist beispielsweise durch die WO 97/18902 offenbart, auf die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Unter oligodynamischen Substanzen werden Metalle oder Metallionen mit keimtötender Wirkung verstanden. Dazu zählen beispielsweise
30 Silber oder Kupfer.

Interessanterweise tritt in diesen Fällen der verstärkende antimikrobielle Effekt sowohl dann auf, wenn die oligodynamisch wirkende Substanz nach einiger Zeit in der Formulierung

nachgewiesen werden kann, als auch dann, wenn die oligodynamische Substanz auch nach Lagerung und Gebrauch in einer solchen Sprayvorrichtung nicht nachgewiesen werden kann.

Daher betrifft die Erfindung auch solche Xylometazolin und/oder Oxymetazolin-haltigen
5 Lösungen der oben beschriebenen Art die zusätzlich eine oligodynamisch wirkende Substanz wie Silber in pharmazeutisch akzeptablen Mengen beinhalten. Derartige Formulierungen sind nicht bekannt.

Die Formulierung enthält neben dem Wirkstoff, dem oben beschriebenen Adjuvans und
10 anorganischen Puffer keine weiteren organischen Zusatzstoffe, insbesondere nicht solche wie beispielsweise Zitronensäure, andere organische Säuren oder deren Salze.

Die beschriebene Formulierung eignen sich zur Verwendung als Rhinologikum.

15 Beispiele

Im Folgenden soll die Erfindung anhand einiger Untersuchungen zur biologischen Stabilität näher erläutert werden.

Untersuchungen zur biologischen Stabilität werden in Anlehnung an die Prüfung auf
20 ausreichende Konservierung (EuAB 1997, 5.1.3) durchgeführt. Dabei werden 990 µl jeder der zu untersuchenden Formulierung gemäß den Vorschriften des EuAB 1997 mit 10 µl einer Keimlösung, die einer Menge von ca. 10^5 bis 10^6 koloniebildenden Einheiten (KBE bzw. CFU) mlg entspricht, geimpft. Die so erhaltene Lösung wird 14 Tage bei Zimmertemperatur gelagert und über den gesamten Zeitraum wird zu bestimmten Zeiten die
25 Keimzahlveränderung bestimmt.

Die Impfkeimlösung wird aus 18 bis 24 Stunden (bei Bakterien) bzw. einige Tage (bei Pilzen) alte Kulturen in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen.

30 Als Testorganismen werden E. coli ATCC 8739, Ps. aeruginosa ATCC 9027, St. aureus ATCC 6538P eingesetzt.

Die Keimzahlbestimmung erfolgt, indem zu den Zeitpunkten $t = 0 \text{ h}$, 6 h , 24 h , 7 d und 14 d jeweils $50 \text{ } \mu\text{l}$ Probe entnommen werden. Daraus wird eine Verdünnungsreihe in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Verdünnungen werden auf Agarplatten aufgetragen, so daß nach geeigneter Inkubation die Vitalkeimzahl ermittelt werden kann.

5

Für jede der zu untersuchenden Formulierungen wird parallel eine zweite Untersuchung durchgeführt, die von der oben beschriebenen dadurch abweicht, daß in die mit den Keimen geimpfte Testlösung (1 ml) ein Silberfaden eingetaucht wird.

10 Beispiel 1:

Untersuchung der folgenden $0,05 \text{ Gew.}\%$ igen Xylometazolinlösung mit einem pH-Wert von $6,0$ auf biologische Stabilität:

$$\text{mg} / 10 \text{ ml} = 10150 \text{ mg}$$

15

(01) Xylometazolin Hydrochlorid	5,0
(02) Sorbitol	400,0
(03) Mononatriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	40,0
(04) Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat	6,5
20 (05) Wasser, gereinigt	9698,5

Gegebenenfalls wird der pH-Wert durch Zugabe von 1 N Salzsäure und/oder 1 N Natronlauge korrigiert.

- 25 Die Ergebnisse zeigen, daß die Formulierung für keinen der beschriebenen Testorganismen einen geeigneten Nährboden zum Wachsen darstellt, sondern die Menge der Mikroorganismen gegenüber dem Inoculum deutlich abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, die das Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit $0,05 \text{ Gew.}\%$ Xylometazolin zeigt. Unter der Rubrik Xylometazolin finden sich die
- 30 Ergebnisse für die untersuchte Lösung ohne Silberfaden, in der Rubrik Xylometazolin + Silber finden sich die Ergebnisse für die Lösungen mit Silberfaden.

Tabelle 1: Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0.05 Gew.% Xylometazolin*

* Vitalzählung, ausgedrückt als Logarithmus der Differenz der Vitalzählung zwischen Probe und Inoculum N(0).

Tab. 1a: Test Organismus:

E. coli ATCC 8739

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-0.95	-0.44
24 h	-2.70	-2.30
7 d	-0.29	< -4.26
14 d	-1.96	< -4.26
N(0)	5.85	5.56

Tab. 1b: Test Organismus:

Ps. aeruginosa ATCC 9027

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-1.25	-0.44
24 h	-2.70	-2.30
7 d	-0.29	< -4.26
14 d	-1.96	< -4.26
N(0)	5.85	5.56

Tab. 1c: Test Organismus:

St. aureus ATCC 6539P

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-0.23	-0.13
24 h	-0.30	-2.64
7 d	-2.76	< -4.55
14 d	-3.91	< -4.55
N(0)	6.40	5.85

Beispiel 2:

Untersuchung der folgenden 0,05 Gew.-%igen Xylometazolinlösung mit einem pH-Wert von 6,0 auf biologische Stabilität:

5

mg / 10 ml = 10150 mg

	(01) Xylometazolin Hydrochlorid	10,0
	(02) Sorbitol	400,0
10	(03) Mononatriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	39,5
	(04) Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat	6,6
	(05) Wasser, gereinigt	9693,9

15 Gegebenenfalls wird der pH-Wert durch Zugabe von 1N Salzsäure und/oder 1N Natronlauge korrigiert,

Die Ergebnisse zeigen, daß die Formulierung für keinen der beschriebenen Testorganismen einen geeigneten Nährboden zum Wachsen darstellt, sondern die Menge der Mikroorganismen gegenüber dem Inoculum deutlich abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 2 zusammengefaßt, die das Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0,1 Gew.% Xylometazolin zeigt. Unter der Rubrik Xylometazolin finden sich die Ergebnisse für die untersuchte Lösung ohne Silberfaden, in der Rubrik Xylometazolin + Silber finden sich die Ergebnisse für die Lösungen mit Silberfaden.

10

Tabelle 2: Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0.1 Gew.% Xylometazolin*

- 5 * Vitalzählung, ausgedrückt als Logarithmus der Differenz der Vitalzählung zwischen Probe und Inoculum N(0).

Tab. 2a: Test Organismus:
E. coli ATCC 8739

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-1,84	-2,83
24 h	-3,58	-4,40
7 d	< -4,12	< -4,40
14 d	< -4,12	< -4,40
N(0)	5,48	5,70

Tab. 2b: Test Organismus:
Ps. aeruginosa ATCC 9027

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-1,78	< -4,30
24 h	-2,70	< -4,30
7 d	< -4,34	< -4,30
14 d	< -4,34	< -4,30
N(0)	5,64	5,60

Tab. 2c: Test Organismus:
St. aureus ATCC 6539P

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-0,34	-3,27
24 h	-1,03	-4,73
7 d	< -4,21	< -4,73
14 d	< -4,21	< -4,73
N(0)	5,51	6,03

10

Patentansprüche

1. Stabile Lösungsformulierung bestehend aus Xylometazolinhydrochlorid und/oder Oxymetazolinhydrochlorid als Wirkstoff, einem pharmakologisch für die nasale Applikation verträglichen Lösungsmittel, einem Adjuvans aus der Gruppe Sorbitol und/oder Glycerol und einem anorganischen pH-Puffer.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 0,01 und 1,0 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,01 und 0,5 Gew.% und ganz besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 0,1 Gew.% vorliegt.
3. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser ist.
4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein Ethanol-Wasser-Gemisch ist.
5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Adjuvans an der Lösung 1 bis 10 Gew.%, bevorzugt 2 bis 6 Gew.% beträgt.
6. Formulierung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans 3,5 bis 4,5 Gew.%, bevorzugt 4,0 Gew.%, Sorbitol ist,
7. Formulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans 2,0 bis 2,8 Gew.%, bevorzugt 2,4 Gew.%, Glycerol ist.
8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung einen Natrium- und/oder Kalium-Phosphatpuffer oder einen Natrium- und/oder Kalium-boratpuffer enthält.
9. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung einen Mononatriumdihydrogen-dinatriummonohydrogen-Phosphatpuffer und/oder Monokaliumdihydrogen-dikaliummonohydrogen-Phosphatpuffer enthält.

12

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß in der Lösung ein pH-Wert von 5,0-6,8, bevorzugt 5,5-6,8, ganz besonders bevorzugt von 5,8 bis 6,0 eingestellt ist.
- 5 11. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine oligodynamisch wirkende Substanz enthält.
12. Formulierung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die oligodynamische Substanz Silber ist oder Silberionen sind.
- 10 13. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung nur Xylometazolinhydrochlorid als Wirkstoff enthält.
14. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung nur Oxymetazolinhydrochlorid als Wirkstoff enthält.
- 15 15. Verwendung einer Formulierung nach Anspruch 1 bis 14 zusammen mit einem Inhalator mit silberhaltigen Elementen im Bereich zwischen Wirkstoffreservoir und Sprühkopf.
- 20 16. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 als Rhinologikum.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine biologisch und chemisch stabile Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinlösung mit Glycerol und/oder Sorbitol als Adjuvans.

5